

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

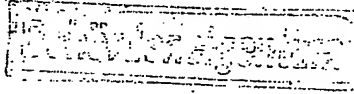
C 07 d, 53/06

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.: 12 p, 10/01  
30 h, 2/36



10

11

21

22

43

# Offenlegungsschrift 1 942 744

Aktenzeichen: P 19 42 744.2

Anmeldetag: 22. August 1969

Offenlegungstag: 4. März 1971

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: —

33

Land: —

31

Aktenzeichen: —

54

Bezeichnung: 2-Imino-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine und Verfahren zu ihrer Herstellung

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Cassella Farbwerke Mainkur AG, 6000 Frankfurt-Fechenheim

Vertreter: —

72

Als Erfinder benannt: Brachel, Hanswilli von, Dr., 6050 Offenbach;  
Gräwinger, Otto, Dr., 6000 Frankfurt;  
Bender, Heinz, Dr., 6000 Bergen-Enkheim;  
Kindler, Horst, Dr.; Greve, Heinz Günter, Dr.;  
Nitz, Rolf-Eberhard, Dr. med.; Resag, Klaus, Dr. med.;  
Schraven, Eckhardt, Dr.; 6000 Frankfurt-Fechenheim

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

DT 1 942 744



**CASSELLA FARBWERKE MAINKUR**  
 AKTIENGESELLSCHAFT  
 6000 FRANKFURT (MAIN)-FECHENHEIM

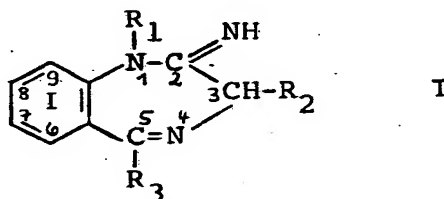
Ref. 2873

6 Frankfurt (Main)-Fechenheim,  
 den 15. August 1969  
 Dr.Eu/mi

1942744

2-Imino-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine  
und Verfahren zu ihrer Herstellung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von  
 2-Imino-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepinen der allgemeinen  
 Formel I

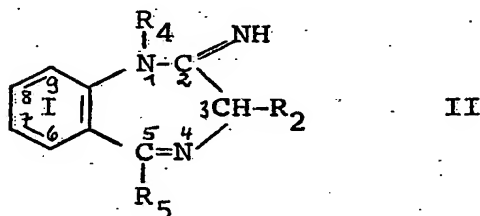


worin  $R_1$  Wasserstoff oder eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkiny-,  
 Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Aralkylgruppe mit  
 nicht mehr als 12 Kohlenstoffatomen, insbesondere  
 aber Wasserstoff, niederes Alkyl oder Benzyl,  
 $R_2$  Wasserstoff, Benzyl oder niederes Alkyl,  
 $R_3$  eine Aryl-, Hetaryl-, Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-  
 oder Cycloalkenylgruppe, deren Molegewicht 160  
 nicht überschreitet und die auch noch substituiert  
 sein kann, insbesondere die Phenylgruppe, die auch  
 noch durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Methoxy  
 oder Methyl monosubstituiert oder durch Halogen  
 und/oder Methyl disubstituiert sein kann,  
 bedeuten und worin der Kern I durch Halogen, niederes Alkyl,  
 Trifluormethyl, Methylsulfonyl, Methylthio, Methoxy oder Nitro

109810/2208

monosubstituiert oder durch Halogen und/oder niederes Alkyl  
disubstituiert sein kann.

Die Erfindung betrifft ferner 2-Imino-1,2-dihydro-3H-1,4-  
benzodiazepine der allgemeinen Formel II



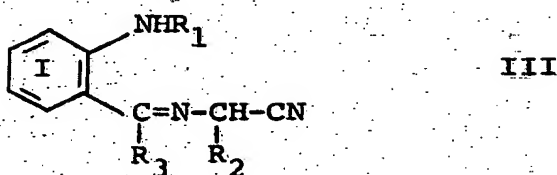
worin  $R_4$  niederes Alkyl oder Benzyl,

$R_2$  Wasserstoff, niederes Alkyl oder Benzyl,

$R_5$  Phenyl, das auch noch durch Halogen, Trifluormethyl,  
Nitro, Methoxy oder Methyl monosubstituiert oder  
durch Halogen und/oder Methyl disubstituiert  
sein kann oder Pyridyl oder Thienyl

bedeuten und der Kern I durch Halogen, Methyl, Trifluormethyl,  
Methylsulfonyl, Methylthio, Nitro oder Methoxy monosubstituiert  
oder durch Halogen und/oder Methyl disubstituiert sein kann.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet,  
daß man Cyan-methyl-imide der allgemeinen Formel III

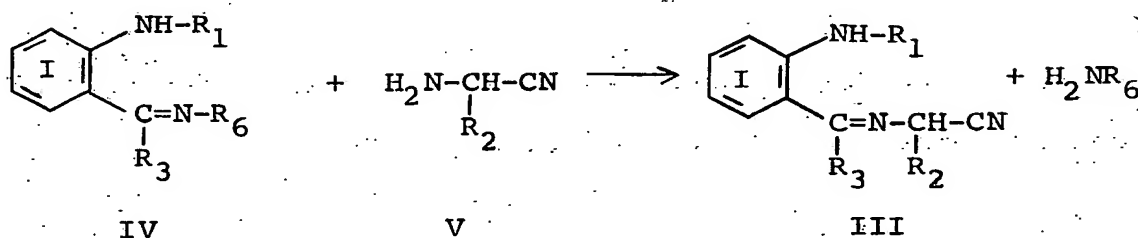


109810/2208

worin  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die oben angegebenen Bedeutungen haben und der Kern I durch Halogen, niederes Alkyl, Trifluormethyl, Nitro, Methylsulfonyl, Methylthio oder Methoxy monosubstituiert oder durch Halogen und/oder niederes Alkyl disubstituiert sein kann, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I zyklisiert. Die Zyklisierung der Verbindung der allgemeinen Formel III erfolgt in An- oder Abwesenheit inerter Lösungsmittel durch Behandlung mit wasserfreien Säuren bei Temperaturen von  $-70$  bis  $+150^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei Temperaturen zwischen  $-20$  und  $+50^{\circ}\text{C}$ . Höhere Temperaturen anzuwenden ist im allgemeinen nicht erforderlich. Die erfindungsgemäße Reaktion läuft in vielen Fällen auch bei Temperaturen bis herab zu  $-70^{\circ}\text{C}$  erstaunlich rasch und mit erstaunlich guten Ausbeuten ab. Die Bildung von 2-Imino-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepinen durch die erfindungsgemäße Reaktion war überraschend, da z.B. bekannt war, daß sich Nitrile in Gegenwart von wasserfreien Mineralsäuren zu substituierten Triazinen trimerisieren. Leicht trimerisieren sich insbesondere solche Nitrile, die in der unmittelbaren Nachbarschaft der Cyangruppe stark elektronenziehende Atome oder Atomgruppen tragen (vergl. Grundmann, Weiße und Seidl, Annalen 577 (1952), S. 86). Da die als Ausgangsprodukte benutzten Verbindungen der allgemeinen Formel III in der Nachbarschaft der Cyan-<sup>vermögen</sup>gruppe eine stark elektronenziehende Immoniumgruppe auszubilden war auch für sie eine Trimerisierung zu Triazinen zu erwarten.

109810/2208

Die bei der erfindungsgemäßen Reaktion als Ausgangsprodukte verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel III lassen sich beispielsweise durch Umsetzung von Ketimininen der allgemeinen Formel IV mit einem  $\alpha$ -Aminonitril der allgemeinen Formel V gewinnen:

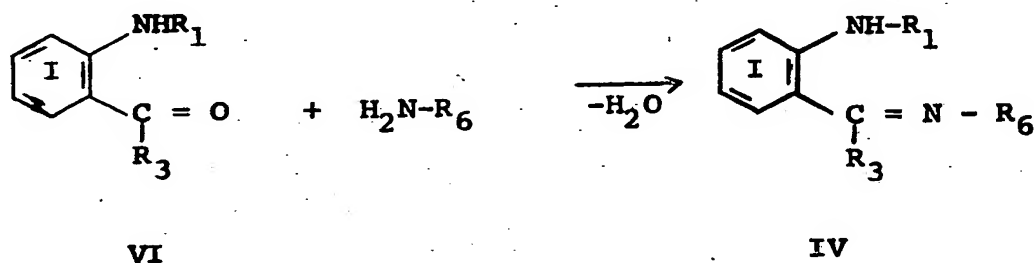


In diesem Reaktionsschema haben R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> die oben genannte Bedeutung und der Kern I kann durch Halogen, niederes Alkyl, Trifluormethyl, Methylsulfonyl, Nitro, Methylthio, Methoxy monosubstituiert oder durch Halogen und/oder niederes Alkyl disubstituiert sein. R<sub>6</sub> bedeutet Wasserstoff oder einen aliphatischen, cycloaliphatischen oder araliphatischen Rest, der gegebenenfalls substituiert sein kann. Bei der Umsetzung der Verbindung IV mit der Verbindung V ist es zur Erzielung einer hohen Ausbeute an der Verbindung III zweckmäßig, die Verbindung V in Form eines Salzes, vorzugsweise in Form eines Salzes der Chlorwasserstoffsäure, einzusetzen. Die Verbindung IV reagiert mit einem Salz der Verbindung V im allgemeinen bei Zimmertemperatur oder leicht erhöhter Temperatur in einem geeigneten Lösungsmittel. Das im allgemeinen als Hydrochlorid anfallende Amin H<sub>2</sub>NR<sub>6</sub> und die Verbindung III

109810/2208

können leicht getrennt werden. Die Trennung kann z.B. dadurch erfolgen, daß man das Lösungsmittel abdampft und den Rückstand mit einem geeigneten Lösungsmittel ausrührt, in dem die Verbindung III löslich und das Aminsatz unlöslich ist. Eine weitere Reinigung der Verbindung III zur Zyklisierung ist dann in den meisten Fällen nicht erforderlich.

Die Ketimine der allgemeinen Formel IV sind ihrerseits aus den zugrundeliegenden Oxoverbindungen VI



durch Reaktion mit den Aminen  $\text{H}_2\text{NR}_6$  unter Abspaltung von Wasser erhältlich.

Die  $\alpha$ -Aminonitrile der allgemeinen Formel V sind durch die Streckersche Synthese aus einem Aldehyd und Ammoniumcyanid bzw. Blausäure und überschüssigem Ammoniak leicht zugänglich.

Als geeignete inerte Lösungsmittel zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens können beispielsweise verwendet werden: aliphatische und aromatische Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Benzol, Toluol, Xylole, Cyclohexan, Dekalin, Tetralin,

109810/2208

halogenierte aromatische und aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Chlorbenzol, Brombenzol, o-Dichlorbenzol, Chlornaphthalin, Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff sowie Chlorfluorderivate von Kohlenwasserstoffen, z.B. von Äthan und Methan. Außerdem sind als inerte Lösungsmittel geeignet geradkettige und zyklische Äther, wie z.B. Diäthyläther, Dibutyläther, Dioxan, Tetrahydrofuran; ferner Ester, wie z.B. Essigsäureäthylester; Alkohole, wie z.B. Methanol, Äthanol, n- und Isobutanol. Die vorstehend genannten Substanzen und Substanzklassen stellen nur eine beispielhafte Auswahl dar. Es ist auch möglich Lösungsmittelgemische anzuwenden oder ohne Lösungsmittel zu arbeiten, wenn bei der Durchführung der erfindungsgemäßen Reaktion überschüssige Säure, wie z.B. Schwefelsäure, Flußsäure oder Essigsäure verwendet wird.

Als geeignete wasserfreie Säuren für die Durchführung der erfindungsgemäßen Reaktion seien beispielsweise neben der bereits erwähnten Schwefel-, Fluß- oder Essigsäure genannt: Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Perchlorsäure, Sulfonsäuren der aliphatischen, aromatischen und heterocyclischen Reihe, Carbonsäuren, wie Mono-, Di- und Trichloressigsäure, Benzoesäure. Es hat sich als zweckmäßig erwiesen, bei der Durchführung der erfindungsgemäßen Reaktion Säuren mit einem  $p_K$ -Wert kleiner als 4 zu verwenden.

109810/2208

1942744

Die Verbindungen der Formel II und ihre für medizinische Zwecke geeigneten Salze stellen wertvolle Arzneimittel dar. Sie besitzen sedierende, muskelrelaxierende, antipsychotische, anxiolytische und antikonvulsive Eigenschaften bei geringer Toxizität. Gegenüber den bisher bekannten Benzodiazepinen ähnlicher Konstitution zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen ein anderes, pharmazeutisch wertvolles Wirkungsspektrum. Im Gegensatz zu im Handel befindlichen Benzo-1,4-diazepinen mit einer Oxogruppe in 2-Stellung zeichnen sich die erfindungsgemäßen Produkte durch eine wesentlich bessere Löslichkeit in Wasser aus, was für manche pharmazeutischen Anwendungen von besonderer Wichtigkeit ist. Die Verbindungen der Formel II stellen daher aus den vorgenannten Gründen eine wertvolle Ergänzung der bisher bekannten Psychopharmaka dar.

Die Verbindungen der Formel II oder ihre geeigneten Salze können als Medikamente in Form pharmazeutischer Präparate verwendet werden. Die pharmazeutischen Präparate können beispielsweise als Tabletten, Suppositorien, Kapseln, Emulsionen oder Suspensionen in an sich bekannter Weise durch Verwendung von pharmazeutischen Trägersubstanzen hergestellt werden, die mit den Verbindungen nicht reagieren. Als pharmazeutische Trägersubstanz kann jede für den vorgesehenen Zweck geeignete Substanz verwendet werden, beispielsweise Talkum, Stärke, Pflanzenöle, Vaseline. Gegebenenfalls können die pharmazeutischen Präparate auch noch andere therapeutisch wirksame Substanzen enthalten.

109810/2208



Die in den nachfolgenden Beispielen genannten Temperaturen sind in Grad Celsius angegeben. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

Beispiel 1:

16,3 g 2-Butylamino-5-chlor-benzophenon-cyanmethyylimid (Anti-Form) wurden in 170 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Xylol gelöst. Dann wurde 2 Std. lang trockener Chlorwasserstoff zunächst unter Eiskühlung, später bei Raumtemperatur eingeleitet. Danach war im Dünnschichtchromatogramm der fast weißen Suspension keine Ausgangssubstanz mehr nachzuweisen. Es wurde abgesaugt, mit wasserfreiem Petroläther (Siedebereich 60-80°) gewaschen und bei Raumtemperatur im Vakuum getrocknet. Es wurden 19,8 g des Dihydrochlorids des 1-Butyl-2-imino-5-phenyl-7-chlor-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepins erhalten, das bei 155-165° unter Zersetzung schmolz. Die Substanz erwies sich im Dünnschichtchromatogramm als praktisch einheitlich.

2,0 g des Dihydrochlorids wurden im Ölpumpenvakuum 20 Std. auf 120° erhitzt. Es wurden 1,8 g des Monohydrochlorids des 1-Butyl-2-imino-5-phenyl-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepins erhalten, das bei 243-244° unter Zersetzung schmolz.

Analyse: C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>.HCl, Mol 362

ber.: 63,0 % C, 5,8 % H, 11,6 % N

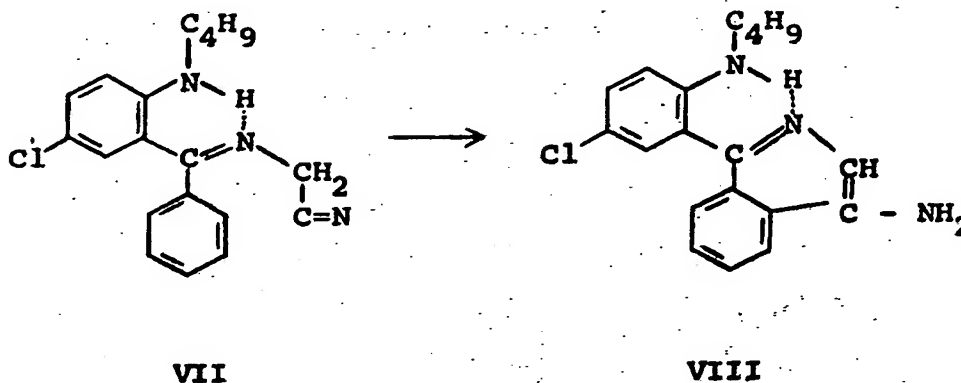
gef.: 62,7 % C, 6,0 % H, 11,1 % N

109810/2208

Ersetzte man bei der Durchführung der erfindungsgemäßen Reaktion das als Lösungsmittel verwendete Xylol durch Petroläther, Methylenchlorid oder durch Monofluortrichlormethan, dann wurde das gleiche Ergebnis erhalten.

Das als Ausgangssubstanz verwendete 2-Butylamino-5-chlorbenzophenon-cyanmethyylimid wurde durch Umsetzung von 2-Butylamino-5-chlor-benzophenonimid mit einem geringen Überschuß an Glyzinnitril-Hydrochlorid in wasserfreiem Methanol bei Raumtemperatur hergestellt. Nach 2 Std. wurde vom Ammonchlorid abgesaugt, die Lösung im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit Ligroin ausgekocht. Dabei wurde das 2-Butylamino-5-chlorbenzophenon-cyanmethyylimid in einer Ausbeute von 91-93 % d.Th. erhalten, das nach der Umkristallisation aus Ligroin in der reinen Anti-Form mit einem Schmelzpunkt von 99-101° vorlag.

Der Nachweis der Anti-Form wurde durch das Kernresonanzspektrum geführt. Dabei zeigte sich, daß eine Wasserstoffbrücke die Anti-Form VII stabilisiert:



109810/2208

Infolge dieser Stabilisierung und aus sterischen Gründen war die Bildung eines Diazepinringes aus der Verbindung VII nicht zu erwarten. Es war vielmehr anzunehmen, daß sich bei der gegebenen Konfiguration der Verbindung VII aus ihr das energetisch stabile Amino-isochinolin der Formel VIII bilden würde (vergl. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Auflage, Band 11/1, Seite 999 f.),

Nähere Untersuchungen haben ergeben, daß sich bei der Herstellung des 2-Butylamino-5-chlorbenzophenon-cyanmethylimids zunächst ein Gemisch der beiden Stereo-Isomeren (Syn- und Anti-Form) bildet. Ähnliche Verhältnisse liegen auch bei den anderen Verbindungen der allgemeinen Formel III vor. Bei ihrer Herstellung entstehen Gemische der beiden Stereoisomeren, in denen die Anti-Form im allgemeinen überwiegt. Zur Durchführung der erfindungsgemäßen Reaktion können beide stereoisomere Formen und das Stereoisomerengemisch verwendet werden.

Beispiel 2:

5,0 g 2-Methylamino-5-methoxy-benzophenon-cyanmethylimid wurden in wasserfreiem Xylol gelöst. Dann wurde 2 Stunden lang trockener Chlorwasserstoff zunächst unter Eiskühlung, später bei Raumtemperatur eingeleitet. Die weiße Suspension wurde dann unter Eiskühlung mit trockenem Ammoniak gesättigt und der Ammonchloridniederschlag durch Absaugen entfernt und die Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (5,4 g) wurde aus

109810/2208

COPY

Cyclohexan-Benzol umkristallisiert. Es wurden so 4,2 g 1-Methyl-2-imino-5-phenyl-7-methoxy-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin erhalten, das bei 140-142° unter Zersetzung schmolz. Das Kernresonanzspektrum bestätigte die angegebene Struktur.

Bei der potentiometrischen Titration mit  $\text{HClO}_4$  in Acetonitril wurden zwei Wendepunkte erhalten, entsprechend den Äquivalentgewichten 274 (1. Stufe) bzw. 275 (2. Stufe). (Ber. 279).

Das Monohydrochlorid des 1-Methyl-2-imino-5-phenyl-7-methoxy-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepins schmolz bei 246° unter Zersetzung.

Analyse:  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl}$ , Mol 315,5

ber.: 64,7 % C, 5,7 % H, 13,3 % N

gef.: 64,3 % C, 5,8 % H, 13,1 % N

Das als Ausgangssubstanz verwendete Cyanmethylimid wurde analog zu Beispiel 1 aus 2-Methylamino-5-methoxy-benzophenonimid und Glyzinnitrilhydrochlorid hergestellt.

### Beispiel 3:

3,0 g 2-Methylamino-benzophenon-cyanmethylimid wurden in 30 cm<sup>3</sup> absolutem Dioxan gelöst. Dann wurde bei einer Temperatur von etwa 15° ein trockener Chlorwasserstoffstrom eingeleitet. Nach 1 Std. zeigte das Dünnschichtchromatogramm,

109810/2208

COPY

1942744

daß die Umsetzung beendet war. Es wurde Ammoniakgas bis zur Sättigung eingeleitet, vom Ammonchlorid abgesaugt und das Dioxan im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in Benzol aufgenommen und mit einer Lösung von HCl in Benzol das Monohydrochlorid des 1-Methyl-2-imino-5-phenyl-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepins, Fp. 258-259<sup>0</sup> (Zers.) fraktioniert ausgefällt.

Analyse:  $C_{16}H_{15}N_3 \cdot HCl$ , Mol 285,5

ber.: 67,2 % C, 5,6 % H, 14,7 % N

gef.: 66,9 % C, 5,4 % H, 14,3 % N

Das Ausgangsprodukt war aus 2-Methylamino-benzophenonimid und Glyzinnitril hergestellt worden.

Anstelle von Dioxan wurde auch absolutes Methanol und Äthanol als Lösungsmittel verwendet. Bei im übrigen gleicher Arbeitsweise wurde das Monohydrochlorid des 1-Methyl-2-imino-5-phenyl-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepins in 85-95%iger Ausbeute erhalten.

#### Beispiel 4:

8,0 g 2-Methylamino-benzophenon-cyanmethyylimid, gelöst in 80 cm<sup>3</sup> wasserfreiem o-Dichlorbenzol, wurden mit 2,6 cm<sup>3</sup> wasserfreier Schwefelsäure bei Raumtemperatur gerührt. Nach 20 Std. war die Umsetzung beendet. Es wurde Ammoniak eingeleitet, vom abgeschiedenen Ammonsulfat abgesaugt, das

109810/2208

Lösungsmittel teilweise im Vakuum auf dem Wasserbad abgedampft und durch vorsichtiges Einleiten von Chlorwasserstoff fraktioniert gefällt. Es wurden 6,5 g des Monohydrochlorids des 1-Methyl-2-imino-5-phenyl-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepins erhalten. Fp 258-259° (Zers.). Das Hydrochlorid ist identisch mit dem Hydrochlorid des Beispiels 3.

Beispiel 5:

In 8,0 g 2-Butylamino-5-chlor-benzophenon-cyanmethyylimid, gelöst in 80 cm<sup>3</sup> o-Dichlorbenzol, wurden bei 5-10° trockener Bromwasserstoff eingeleitet. Nach 2 Std. wird der fast weiße Niederschlag abgesaugt. Das Dünnschichtchromatogramm der gepufferten Lösung dieses Rückstands war bis auf Spuren von Verunreinigungen identisch mit dem der Substanz, die im Beispiel 1 beschrieben wurde. Ferner erhielt man nach Suspendieren in wasserfreiem Toluol und Aufarbeiten mit Ammoniak entsprechend den Angaben in Beispiel 3 das in Beispiel 1 beschriebene Monohydrochlorid vom Fp 243-244° (Zers.).

Beispiel 6:

3,5 g 2-Methylamino-5-methoxy-benzophenon-cyanmethyylimid und 4,6 g Trichloressigsäure wurden in 35 cm<sup>3</sup> Monochlorbenzol 15 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde unter Eiskühlung mit trockenem Ammoniak gesättigt und der Niederschlag durch Absaugen abgetrennt. Das Filtrat wurde im

109810/2208

1942744

Vakuum bei einer Badtemperatur bis 50° eingedampft und der Rückstand aus Benzol-Cyclohexan umkristallisiert. Es wurden 3,0 g 1-Methyl-2-imino-5-phenyl-7-methoxy-1,2-dihydro-3H-benzodiazepin erhalten, Fp. 140-142° (Zers.), Hydrochlorid 246° (Zers.). Die Substanzen sind mit den entsprechenden Substanzen des Beispiels 2 identisch.

Ähnliche Ergebnisse wurden erhalten, wenn anstelle der Trichloressigsäure die äquivalente Menge Dichlor-, Monochlor- oder unsubstituierte Essigsäure oder deren Mischungen eingesetzt wurden.

Beispiel 7:

2,8 g 2-Methylamino-5-trifluormethyl-benzophenon-cyanmethylimid, 4,0 g wasserfreie p-Toluolsulfonsäure und 40 cm<sup>3</sup> o-Dichlorbenzol wurden 4 Std. bei 20° gerührt. Danach wurde unter Eiskühlung mit Ammoniak gesättigt. Durch Aufarbeiten entsprechend den Angaben in Beispiel 3 wurden 2,0 g 1-Methyl-2-imino-5-phenyl-7-trifluormethyl-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-monohydrochlorid erhalten. Fp. 250° (Zers.), nach Braunfärbung ab 230°.

Analyse: C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>.HCl, Mol 353,5

ber.: 57,6 % C, 4,25 % H, 11,9 % N

gef.: 57,1 % C, 4,4 % H, 12,0 % N

109810/2208

COPY

Wurde anstelle von p-Toluolsulfonsäure die äquivalente Menge wasserfreier Perchlorsäure eingesetzt, so wurde das gleiche Ergebnis erhalten.

Das Ausgangsprodukt wurde aus 2-Methylamino-5-trifluormethylbenzophenon-imid und einem geringen Überschuß Glyzinnitrilhydrochlorid durch Stehenlassen bei Raumtemperatur hergestellt. Nach 2 Std. wurde entsprechend den Angaben in Beispiel 1 aufgearbeitet. Es wurde so 2-Methylamino-5-trifluormethylbenzophenon-cyanmethyylimid in Form eines Gemisches der beiden Stereoisomeren (Syn- und Anti-Form) erhalten, das bei 95-105° schmolz.

Beispiel 8:

20,0 g 2-Äthylamino-5-chlorbenzophenon-(2-äthylhexyl)-imin wurden mit 150 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol und 6,5 g Glyzinnitrilhydrochlorid 5 Std. bei 40° gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft, der Rückstand mit wasserfreiem Toluol ausgerührt und das Filtrat bei 0-10° mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt. Nach 2 Std. wurde 15 Min. lang trockener Stickstoff durch die Lösung geblasen und dann 20 g Triäthylamin unter Eiskühlung zugetropft. Nach Absaugen und Eindampfen der Lösung wurde der Rückstand in Benzol aufgenommen und mit Chlorwasserstoff fraktioniert gefällt. Das reine 1-Äthyl-2-imino-5-phenyl-7-chlor-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-monohydrochlorid schmolz bei 241-244° unter Zersetzung.

109810/2208

COPY 1



1942744

Analyse:  $C_{17}H_{16}N_3Cl$ , Mol 297,5

ber.: 68,7 % C, 5,4 % H, 14,1 % N

gef.: 68,6 % C, 5,3 % H, 13,9 % N

Das 2-Äthylamino-5-chlorbenzophenon-(2-äthylhexyl)-imin wurde durch Erhitzen von 2-Äthylamin-5-chlorbenzophenon mit überschüssigem 2-Äthylhexylamin auf 170° unter Abdestillieren des gebildeten Wassers hergestellt. Nach Abdestillieren des überschüssigen Äthylhexylamins im Vakuum wurde das ölig anfallende Reaktionsprodukt ohne weitere Reinigung mit dem Glycinnitril-hydrochlorid umgesetzt.

Auf analoge Weise können beispielsweise folgende Ketone in die entsprechenden Ketimine der Formel IV übergeführt werden:

2-Methylamino-benzophenon, 2-Methylamino-5,2'-dimethoxy-benzophenon, 2-Methylamino-5-methyl-benzophenon, 2-Äthylamino-3,5-difluor-benzophenon, 2-Methylamino-5-chlor-2'-fluor-benzophenon, 2-Methylamino-5-nitro-4'-methyl-benzophenon, 2-Methylamino-5-chlor-3'-nitro-benzophenon, 2-Butylamino-5-chlor-benzophenon, 2-Methylamino-5-brom-benzophenon, 2-Methylamino-5-chlor-2'-trifluormethyl-benzophenon, 2-Benzylamino-5-fluor-benzophenon, 2-Allylamino-5-chlor-benzophenon, 2-Methylamino-5-trifluormethyl-benzophenon, 2-Methylamino-2'-chlor-benzophenon, 2-Crotylamino-benzophenon, 2-Propargylamino-5-chlor-benzophenon, 2-Methylamino-

109810/2208

5-tert.butyl-benzophenon, 2-Methylamino-4,5-dimethyl-benzophenon, 2-Methylamino-5-methylsulfonyl-benzophenon, 2-Isopropylamino-5-chlor-benzophenon, 2-Methylaminophenyl-methyl-ke-ton, 2-Methylaminophenyl-äthyl-ke-ton, 2-Methylaminophenyl-isopropyl-ke-ton, 2-Methylaminophenyl-n-butyl-ke-ton, 2-Methylaminophenyl-n-hexyl-ke-ton, 2-Methylaminophenyl-cyclopentyl-ke-ton. 2-Methylaminophenyl-2'-furyl-ke-ton, 2-Methylaminophenyl-2'-pyrimidyl-ke-ton, 2-Methylaminophenyl-2',3'- oder -4'-pyridyl-ke-ton.

Die Ketone können anstelle von 2-Äthylhexylamin beispielsweise auch mit Ammoniak, Methylamin, n- und Iso-butylamin, unter Druck und unter Zusatz von  $ZnCl_2$  bzw. mit Stearylamin Aminoäthanol, 3-Methoxypropylamin bei Normaldruck zu den Ketimininen der allgemeinen Formel IV umgesetzt werden.

#### Beispiel 9:

17,2 g Benzylamino-5-chlor-benzophenon-imin wurden mit 6,3 g Glyzinnitril-hydrochlorid, weiter mit HCl und später mit Triäthylamin entsprechend den Angaben in Beispiel 8 umgesetzt. Es wurden 12,3 g 1-Benzyl-2-imino-5-phenyl-7-chlor-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-monohydrochlorid vom Fp 175-180° (Zers.) erhalten.

Analyse:  $C_{22}H_{18}ClN_3 \cdot HCl$ , Mol 396

ber.: 66,7 % C, 4,8 % H, 10,6 % N

gef.: 65,8 % C, 4,8 % H, 10,4 % N

109810/2208

Beispiel 10:

6,7 g 2-Methylamino-5-chlor-benzophenon-imin wurden in 70 cm<sup>3</sup> absolutem Methanol gelöst und mit 3,1 g Alaninnitril-HCl versetzt. Nach 2-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit abs. Toluol ausgerührt und die Lösung wieder im Vakuum eingedampft. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Ligroin wurden 5,7 g 2-Methylamino-5-chlor-benzophenon-( $\alpha$ -cyanäthyl)-imin als praktisch reines Stereo-isomerengemisch, Fp. 131-133° erhalten. Durch Umkristallisieren aus Petroläther wurden hieraus 4,1 g der reinen Anti-Form, Fp. 138-140° abgetrennt. Das KR-Spektrum bestätigt die genannte Struktur.

3,0 g des obengenannten Isomerengemisches wurden in 30 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Toluol gelöst. Unter Rühren bei 0-10° wurde bis zur Entfärbung (etwa 2 Stunden) trockener Chlorwasserstoff eingeleitet, dann abgesaugt, mit Petroläther gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 3,9 g des Dihydrochlorids des 1,3-Dimethyl-2-imino-5-phenyl-7-chlor-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepins, Fp 249-250° (Zers.) erhalten.

Die aus diesem Salz auf übliche Weise gewonnene Base schmilzt bei 135-136°, die angegebene Struktur wird durch das KR-Spektrum bestätigt.

Analyse: C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>, Mol 297,5

ber.:	68,6 % C,	5,4 % H,	11,9 % Cl,	14,1 % N
gef.:	68,0 % C,	5,0 % H,	11,9 % Cl,	14,1 % N

109810/2208

Als Verbindungen der allgemeinen Formel V können anstelle von Glycinnitril oder Alaninnitril beispielsweise auch Valinnitril, Norvalinnitril, Phenylalaninnitril, Leucinnitril,  $\alpha$ -Amino-önanthsäurenitril,  $\alpha$ -Amino-caprylsäurenitril oder  $\alpha$ -Amino-butyronitril, zweckmäßigerweise in Form ihrer Hydrohalogenide verwendet werden, um die Ketimine der allgemeinen Formel IV in die Verbindungen der allgemeinen Formel III zu überführen. Nach der erfindungsgemäßen Zyklisierung der Verbindungen der allgemeinen Formel III zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I erhält man so z.B. 2-Imino-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine, bei denen  $R_2$  Wasserstoff, Methyl, Isopropyl, n-Propyl, Benzyl, Isobutyl, Amyl, n-Hexyl und Äthyl darstellt.

Beispiel 11:

Wurde entsprechend den Angaben des Beispiels 10 2-Methylamino-5-chlor-benzophenonimin mit Norvalinnitrilhydrochlorid umgesetzt und das so gewonnene 2-Methylamino-5-chlor-benzophenon- $[\alpha$ -cyan-n-butyl]-imin-Stereoisomerengemisch ebenfalls nach den Angaben des Beispiels 10 mit Chlorwasserstoffgas behandelt, so wurde 1-Methyl-2-imino-3-n-propyl-5-phenyl-7-chlor-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin als schwach gelbliche Kristalle, Fp. 114-117° (aus Diäthyläther) erhalten.

Analyse:  $C_{19}H_{20}ClN_3$ , Mol 325,5

ber.: 10,9 % Cl, 12,9 % N

gef.: 10,8 % Cl, 12,7 % N

109810/2208

Die potentiometrische Titration mit  $\text{HClO}_4$  in wasserfreiem Acetonitril zeigte zwei Wendepunkte, entsprechend einem Gehalt von 98,6 % bzw. 98,2 % Base, Mol 325,5.

Beispiel 12:

11,6 g 2-Amino-5-chlor-benzophenon und  $35 \text{ cm}^3$  2-Äthylhexylamin wurden 10 Std. am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt.

Nach Abdestillieren des überschüssigen Amins im Vakuum wurde der ölige Rückstand in  $100 \text{ cm}^3$  wasserfreiem Alkohol gelöst und mit 6,3 g Glyzinnitril-HCl 18 Std. bei  $40^\circ$  gerührt. Der Alkohol wurde im Vakuum abgezogen und der Rückstand mit Toluol ausgerührt, das Filtrat wurde mit Wasser gewaschen, sorgfältig getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand war ein nur wenig verunreinigtes Stereoisomerengemisch des 2-Amino-5-chlor-benzophenon-cyanmethyl-imids, aus dem sich durch Kristallisation aus Ligroin-Toluol das Isomere, Fp.  $119,5-120,5^\circ$ , isolieren ließ.

In 10,0 g des obengenannten Isomerengemisches, gelöst in  $200 \text{ cm}^3$  wasserfreiem Toluol, wurde 2 Std. lang bei  $0-10^\circ$  ein trockener Chlorwasserstoffstrom geleitet. Der HCl-Überschuß wurde mit Stickstoff entfernt, die Suspension unter Eiskühlung mit Ammoniak gesättigt und anschließend abgesaugt. Der Rückstand wurde mit Methylenchlorid ausgerührt, filtriert und das Filtrat eingedampft. Es wurden 7,5 g rohes 2-Amino-7-chlor-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin erhalten, Fp.  $229-232^\circ$ ,

109810/2208

nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol 236-237°. Die Substanz ist mit dem 2-Imino-7-chlor-5-phenyl-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin tautomer.

Beispiel 13:

30 g 2-Methylamino-5-methyl-benzophenon-imin, 450 cm<sup>3</sup> abs. Alkohol und 17 g Glyzinnitril-HCl wurden 12 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Durch Eindampfen im Vakuum, Ausrühren mit Toluol, Filtrieren und Eindampfen des Filtrats im Vakuum wurden 35,5 g rohes 2-Methylamino-5-methyl-benzophenon-cyanmethylin erhalten.

Durch 10 g dieses Rückstandes, gelöst in 200 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Toluol, wurden 2 Std. lang bei 0-10° trockener Chlorwasserstoff und danach ebenfalls unter Eiskühlung, trockener Ammoniak bis zur Sättigung eingeleitet. Die Suspension wurde abgesaugt; der Rückstand mit Toluol gewaschen, das Filtrat zur vollständigen Entfernung des Ammoniaks im Vakuum eingedampft und der Rückstand wieder in wasserfreiem Toluol gelöst. Durch fraktioniertes Fällern mit einer Lösung von HCl in wasserfreiem Toluol, Absaugen und Trocknen bei 120° und 0,1 Torr wurden 6,2 g des reinen 1,7-Dimethyl-2-imino-5-phenyl-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-Hydrochlorids, Fp 259-260° (Zers.) erhalten.

109810/2208

Analyse:  $C_{17}H_{17}N_3$  , Mol 299,5

ber.: 68,1 % C, 6,0 % H, 14,05 % N

gef.: 67,6 % C, 6,1 % H, 14,2 % N

Entsprechend den Angaben dieses Beispiels wurden beispielsweise noch folgende Verbindungen hergestellt (die in Celciusgraden angegebenen Schmelzpunkte stellen die nicht-korrigierten Zersetzungspunkte der Monohydrochloride dar):

1-Methyl-2-imino-5-(2-chlorphenyl)-7-chlor-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin Fp 249-251°

1-Methyl-2-imino-5-(2-fluorphenyl)-7-chlor-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin Fp 240-243°

1-Methyl-2-imino-5-(2-methoxyphenyl)-7-chlor-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin Fp 237-239°

1-Methyl-2-imino-5-(2-trifluormethylphenyl)-7-chlor-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin Fp 241-245°

1-Methyl-2-imino-5-(p-tolyl)-7-chlor-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin Fp 242-246°

1-Methyl-2-imino-5-(3-trifluormethylphenyl)-7-chlor-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin Fp 247-252°

1-Methyl-2-imino-5-(3-nitrophenyl)-7-chlor-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin Fp 281-282°

1-Methyl-2-imino-5-(3-chlorphenyl)-7-chlor-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin Fp 250-254°

1-Methyl-2-imino-5-(3-fluorphenyl)-7-chlor-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin Fp 251-255°

109810/2208

- 1-Methyl-2-imino-5-(4-chlorophenyl)-7-chlor-1,2-dihydro-3H-  
1,4-benzodiazepin Fp 257-261°
- 1-Methyl-2-imino-5-(4-fluorophenyl)-7-chlor-1,2-dihydro-3H-  
1,4-benzodiazepin Fp 258-261°
- 1-Methyl-2-imino-5-(4-trifluormethylphenyl)-7-chlor-1,2-  
dihydro-3H-1,4-benzodiazepin Fp 257-262°
- 1-Methyl-2-imino-5-(4-methoxyphenyl)-7-chlor-1,2-dihydro-3H-  
1,4-benzodiazepin Fp 259-262°
- 1-Methyl-2-imino-5-(2-fluor-4-methyl-phenyl)-7-chlor-1,2-  
dihydro-3H-1,4-benzodiazepin Fp 250-256°
- 1-Methyl-2-imino-5-(2-fluor-4-methoxyphenyl)-7-chlor-1,2-  
dihydro-3H-1,4-benzodiazepin Fp 245-249°
- 1-Methyl-2-imino-5-(p-tolyl)-7-chlor-1,2-dihydro-3H-1,4-  
benzodiazepin Fp 264-265°
- 1,6-Dimethyl-2-imino-5-phenyl-7-chlor-1,2-dihydro-3H-  
1,4-benzodiazepin Fp 236-239°
- 1-Methyl-2-imino-5-phenyl-7,9-dichlor-1,2-dihydro-3H-  
1,4-benzodiazepin Fp 252-264°
- 1-Isopropyl-2-imino-5-phenyl-7-chlor-1,2-dihydro-3H-  
1,4-benzodiazepin Fp 237-242°
- 1-Allyl-2-imino-5-phenyl-7-chlor-1,2-dihydro-3H-  
1,4-benzodiazepin Fp 250-251°
- 1-n-Propyl-2-imino-5-(2-chlorophenyl)-7-chlor-1,2-dihydro-3H-  
1,4-benzodiazepin Fp 228-231°
- 1-Methyl-2-imino-3-äthyl-5-phenyl-7-chlor-1,2-dihydro-3H-  
1,4-benzodiazepin Fp 248-250°
- 1-Methyl-2-imino-3-methyl-5-(2-chlorophenyl)-7-chlor-1,2-  
dihydro-3H-1,4-benzodiazepin Fp 236-239°
- 1-Methyl-2-imino-3-methyl-5-(2-fluorophenyl)-7-chlor-1,2-  
dihydro-3H-1,4-benzodiazepin Fp 245-248°

109810/2208



1942744

1-Methyl-2-imino-5-phenyl-7-fluor-1,2-dihydro-3H-  
1,4-benzodiazepin Fp 256-258<sup>o</sup>

1-Methyl-2-imino-5-(2-fluorphenyl)-7-fluor-1,2-dihydro-3H-  
1,4-benzodiazepin Fp 238-240<sup>o</sup>

1-Methyl-2-imino-5-(2-chlorphenyl)-7-fluor-1,2-dihydro-3H-  
1,4-benzodiazepin Fp 251-253<sup>o</sup>

1-Methyl-2-imino-5-(2-trifluorphenyl)-7-fluor-1,2-dihydro-  
3H-1,4-benzodiazepin Fp 248-251<sup>o</sup>

1-Methyl-2-imino-5-(4-chlorphenyl)-7-fluor-1,2-dihydro-3H-  
1,4-benzodiazepin Fp 251-254<sup>o</sup>

1-Methyl-2-imino-3-methyl-5-(4-chlorphenyl)-7,9-difluor-  
1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin Fp 256-258<sup>o</sup>

1-Methyl-2-imino-5-(4-fluorphenyl)-7-fluor-1,2-dihydro-3H-  
1,4-benzodiazepin Fp 245-249<sup>o</sup>

1-Benzyl-2-imino-5-phenyl-7-fluor-1,2-dihydro-3H-  
1,4-benzodiazepin Fp 177-182<sup>o</sup>

1-Methyl-2-imino-5-phenyl-7-brom-1,2-dihydro-3H-  
1,4-benzodiazepin Fp 258-261<sup>o</sup>

1-Methyl-2-imino-5-(2-chlorphenyl)-7-brom-1,2-dihydro-3H-  
1,4-benzodiazepin Fp 249-252<sup>o</sup>

1-Methyl-2-imino-5-(2-fluorphenyl)-7-brom-1,2-dihydro-3H-  
1,4-benzodiazepin Fp 242-244<sup>o</sup>

1,3-Dimethyl-2-imino-5-(2-chlorphenyl)-7-brom-1,2-dihydro-  
3H-1,4-benzodiazepin Fp 249-251<sup>o</sup>

1,3-Dimethyl-2-imino-5-phenyl-7-trifluormethyl-1,2-dihydro-  
3H-1,4-benzodiazepin Fp 258-259<sup>o</sup>

1-Methyl-2-imino-5-(2-trifluormethylphenyl)-7-brom-1,2-  
dihydro-3H-1,4-benzodiazepin Fp 245-248<sup>o</sup>

1-Methyl-2-imino-5-(2-chlorphenyl)-7-trifluormethyl-1,2-  
dihydro-3H-1,4-benzodiazepin Fp 232-236<sup>o</sup>

109810/2208

1-Methyl-2-imino-5-(2-trifluormethylphenyl)-7-trifluormethyl-  
1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin Fp 237-241<sup>o</sup>

1-Methyl-2-imino-5-(2-fluorphenyl)-7-trifluormethyl-1,2-  
dihydro-3H-1,4-benzodiazepin Fp 246-249<sup>o</sup>

1-Methyl-2-imino-5-phenyl-7-nitro-1,2-dihydro-3H-  
1,4-benzodiazepin Fp 247-248<sup>o</sup>

1-Methyl-2-imino-5-(2-chlorphenyl)-7-nitro-1,2-dihydro-3H-  
1,4-benzodiazepin Fp 243-250<sup>o</sup>

1-Methyl-2-imino-5-(2-fluorphenyl)-7-nitro-1,2-dihydro-3H-  
1,4-benzodiazepin Fp 239-242<sup>o</sup>

1-Butyl-2-imino-5-phenyl-7-nitro-1,2-dihydro-3H-1,4-  
benzodiazepin Fp 240-244<sup>o</sup>

1-Methyl-2-imino-5-phenyl-7-methylthio-1,2-dihydro-3H-  
1,4-benzodiazepin Fp 243-246<sup>o</sup>

1-Methyl-2-imino-5-phenyl-7-methylsulfonyl-1,2-dihydro-3H-  
1,4-benzodiazepin Fp 251-254<sup>o</sup>

1-Methyl-2-imino-5-(2-fluorphenyl)-7-methylsulfonyl-1,2-  
dihydro-3H-1,4-benzodiazepin Fp 247-249<sup>o</sup>

1-Methyl-2-imino-5-(2-fluorphenyl)-7-methylthio-1,2-dihydro-  
3H-1,4-benzodiazepin Fp 242-244<sup>o</sup>

1-Methyl-2-imino-5-(2-chlorphenyl)-7-methylthio-1,2-dihydro-  
3H-1,4-benzodiazepin Fp 238-239<sup>o</sup>

1-Allyl-2-imino-5-phenyl-7-trifluormethyl-1,2-dihydro-3H-  
1,4-benzodiazepin Fp 246-251<sup>o</sup>

1-Allyl-2-imino-5-phenyl-7-fluor-1,2-dihydro-3H-1,4-  
benzodiazepin Fp 250-253<sup>o</sup>

1,6,8-Trimethyl-2-imino-5-phenyl-1,2-dihydro-3H-1,4-  
benzodiazepin Fp 238-242<sup>o</sup>

1-Methyl-2-imino-5-(2-chlorphenyl)-1,2-dihydro-3H-1,4-  
benzodiazepin Fp 250-254<sup>o</sup>

1-Methyl-2-imino-5-(2-fluorphenyl)-1,2-dihydro-3H-1,4-  
benzodiazepin Fp 242-246<sup>o</sup>

109810/2208

1942744

1-Methyl-2-imino-5-(2-trifluorophenyl)-1,2-dihydro-3H-  
1,4-benzodiazepin Fp 243-246°

1-Methyl-2-imino-5-(3-fluorophenyl)-1,2-dihydro-3H-  
1,4-benzodiazepin Fp 248-251°

1-Methyl-2-imino-5-(4-fluorophenyl)-1,2-dihydro-3H-  
1,4-benzodiazepin Fp 251-255°

1-Butyl-2-imino-5-(2-chlorophenyl)-1,2-dihydro-3H-1,4-  
benzodiazepin Fp 243-248°

1-Methyl-3n-propyl-2-imino-5-phenyl-1,2-dihydro-3H-  
1,4-benzodiazepin Fp 246-249°

1-Methyl-2-imino-5-(3-trifluorophenyl)-1,2-dihydro-3H-  
1,4-benzodiazepin Fp 239-245°

1,7-Dimethyl-2-imino-5-(2-chlorophenyl)-1,2-dihydro-3H-  
1,4-benzodiazepin Fp 250-253°

1,7-Dimethyl-2-imino-5-(2-fluorophenyl)-1,2-dihydro-3H-  
1,4-benzodiazepin Fp 243-246°

1,7-Dimethyl-2-imino-5-(3-trifluorophenyl)-1,2-dihydro-3H-  
1,4-benzodiazepin Fp 246-249°

1-Methyl-7-äthyl-2-imino-5-phenyl-1,2-dihydro-3H-1,4-  
benzodiazepin Fp 249-253°

1-Methyl-2-imino-5-(4-chlorophenyl)-1,2-dihydro-3H-1,4-  
benzodiazepin Fp 260-263°

→ 1-Methyl-2-imino-5-(2-pyridyl)-7-chlor-1,2-dihydro-3H-  
1,4-benzodiazepin Fp 251-253°

1-Methyl-2-imino-5-(2-thienyl)-1,2-dihydro-3H-1,4-  
benzodiazepin Fp 244-246°

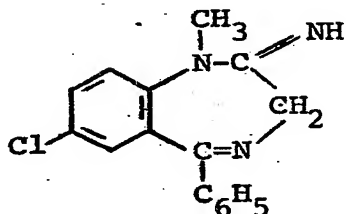
1-Methyl-2-imino-5-n-butyl-1,2-dihydro-3H-1,4-  
benzodiazepin Fp 160-163°

1-Methyl-2-imino-5-cyclohexyl-1,2-dihydro-3H-1,4-  
benzodiazepin Fp 260-261°

109810/2208

Die Cyan-methyl-imide der allgemeinen Formel III sind im allgemeinen gelblich gefärbt. Ihre Hydrohalogenide zeigen eine rote bis rotbraune Färbung, die bei der Zyklisierung zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I verschwindet.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wird kein Schutz für die Herstellung und die Substanz des 1-Methyl-2-imino-5-phenyl-7-chlor-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepins der Formel

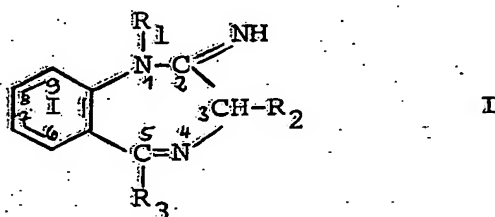


beansprucht. Diese Substanz und ihre Herstellung ist beschrieben in der deutschen, nicht zum Stand der Technik gehörenden Patentanmeldung P 19 17 273.7.

109810/2208

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verfahren zur Herstellung von 2-Imino-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepinen der allgemeinen Formel I

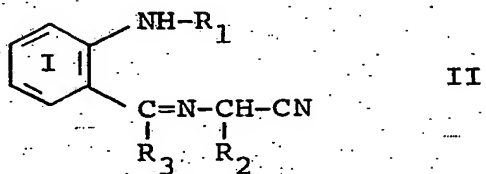


worin  $R_1$  Wasserstoff oder eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Aralkylgruppe mit nicht mehr als 12 Kohlenstoffatomen,

$R_2$  Wasserstoff, Benzyl oder niederes Alkyl,

$R_3$  eine Aryl-, Hetaryl-, Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkenylgruppe, deren Molgewicht 160 nicht überschreitet und die auch noch substituiert sein kann,

bedeuten und worin der Kern I durch Halogen, niederes Alkyl, Trifluormethyl, Methylsulfonyl, Methylthio, Methoxy oder Nitro monosubstituiert oder durch Halogen und/oder niederes Alkyl disubstituiert sein kann, dadurch gekennzeichnet, daß Cyan-methyl-imide der allgemeinen Formel II



109810/2208

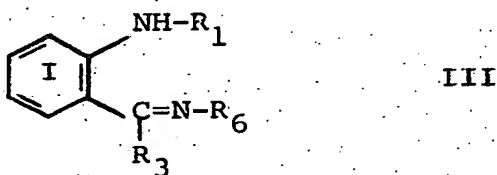
worin  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die oben angegebene Bedeutung haben und der Kern I wie oben angegeben substituiert sein kann, zu 2-Imino-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepinen der Formel I zyklisiert werden, ausgenommen zu 1-Methyl-2-imino-5-phenyl-7-chlor-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Zyklisierung in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt wird.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Zyklisierung mit einer Säure durchgeführt wird.
4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Zyklisierung mit einer Säure durchgeführt wird, deren  $p_K$ -Wert kleiner als 4 ist.
5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Zyklisierung mit Chlorwasserstoff durchgeführt wird.
6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_1$  niederes Alkyl oder Benzyl bedeutet.

109810/2208

1942744

7. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_3$  Phenyl bedeutet.
8. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_3$  die Phenylgruppe bedeutet, die durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Methoxy oder Methyl monosubstituiert ist.
9. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_3$  die Phenylgruppe bedeutet, die durch Halogen und/oder Methyl disubstituiert ist.
10. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Cyan-methyl-imid der allgemeinen Formel II aus einem Ketimin der allgemeinen Formel III



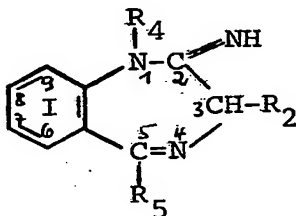
worin  $R_1$  und  $R_3$  die angegebene Bedeutung haben und der Kern I wie angegeben substituiert sein kann und worin  $R_6$  Wasserstoff oder einen aliphatischen, cycloaliphatischen oder araliphatischen Rest, der gegebenenfalls substituiert sein kann, bedeutet, durch Umsetzung mit einem  $\alpha$ -Aminonitril der Formel  $H_2N-\underset{\substack{| \\ R_2}}{CH}-CN$  hergestellt wird, worin  $R_2$  die angegebene Bedeutung besitzt.

109810/2200

1942744

11. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Zyklisierung bei Temperaturen von -20 bis + 50° C durchgeführt wird.

12. 2-Imino-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin der Formel



worin R<sub>4</sub> niederes Alkyl oder Benzyl,

R<sub>2</sub> Wasserstoff, niederes Alkyl oder Benzyl,

R<sub>5</sub> Phenyl, Pyridyl oder Thienyl

bedeuten und der Kern I durch Halogen, Trifluormethyl, Methylsulfonyl, Methylthio, Nitro, Methoxy oder Methyl monosubstituiert oder durch Halogen und/oder Methyl disubstituiert sein kann, ausgenommen das 1-Methyl-2-imino-5-phenyl-7-chlor-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin.

13. 2-Imino-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß R<sub>5</sub> Phenyl bedeutet, das durch Trifluormethyl, Methoxy, Nitro, Halogen oder Methyl monosubstituiert ist.

14. 2-Imino-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß R<sub>5</sub> Phenyl bedeutet, das durch Halogen und/oder Methyl disubstituiert ist.

109810/2208



15. Pharmazeutisches Präparat, gekennzeichnet durch einen Gehalt an 2-Imino-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin nach Anspruch 12 oder seines pharmazeutische wirksamen Salzes.

109810/2208

COPY

This Page Blank (uspto)